

Bibliographic dataINPADOC legal statusClaimsMosaicsOriginal documentPublication number: [JP6206830 \(A\)](#)

Publication date: 1994-07-26

Inventor(s): YOKOYAMA MASAYUKI; KATAOKA KAZUNORI; OKANO MITSUO; SAKURAI YASUHISA; SETO TAKASHI; FUKUSHIMA SHIGETO; MACHIDA MEGUMI; YOKUMOTO HISAO; OKAMOTO KAZUYA; MASHIBA YOKO [±](#)Applicant(s): NIPPON KAYAKU KK; SAKURAI YASUHISA; JAPAN RES DEV CORP [±](#)

Classification:

- international: A61K31/70; A61K31/765; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; A61P35/00; C08G65/32; A61K31/70; A61K31/74; A61K45/00; A61K47/34; A61K9/107; A61P35/00; C08G65/00; (IPC1-7): A61K31/71; A61K31/765; A61K47/34; A61K9/107; C08G65/32

- European:

Application number: [JP19930261126 19931019](#)Priority number(s): [JP19930261126 19931019](#); [JP19920311419 19921027](#)[View INPADOC patent family](#)[View list of citing documents](#)Abstract of **JP 6206830 (A)**

Report 3: date: 09/09/2002

Translate this text

PURPOSE: To provide a block copolymer-medicinal agent composite improved in the solubility of the medicinal agent sparingly soluble in water, and having such high pharmacological effect as not to be found in the medicinal agent, and to provide a block copolymer to be used for the composite. CONSTITUTION: The composite characterized by that a block copolymer made up of (A) hydrophilic polymer structural portions and (B) hydrophobic polymer structural portions to which no medicinal agent has not been bound, bearing anthracene skeleton and/or anthraquinone skeleton in the side chain, forms micelles with the portions A as the outer nucleus and a sparingly water-soluble medicinal agent is included in the hydrophobic inner nucleus.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-206830

(43)公開日 平成6年(1994)7月26日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 45/00	ADU	8415-4C		
9/107	B	7329-4C		
31/71		8314-4C		
31/765		8314-4C		
47/34	Z	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-261126	(71)出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
(22)出願日	平成5年(1993)10月19日	(71)出願人	591265312 桜井 靖久 東京都杉並区永福3-17-6
(31)優先権主張番号	特願平4-311419	(71)出願人	390014535 新技術事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(32)優先日	平4(1992)10月27日	(72)発明者	横山 昌幸 千葉県松戸市新松戸3-170、MB Sハイ ツB-201
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ブロック共重合体-薬剤複合体及び高分子ブロック共重合体

(57)【要約】

【目的】 水に難溶性の溶解性を高め、かつその薬剤にはない高い薬理効果を有するブロック共重合体-薬剤複合体及びそれに用いる高分子ブロック共重合体を得ること。

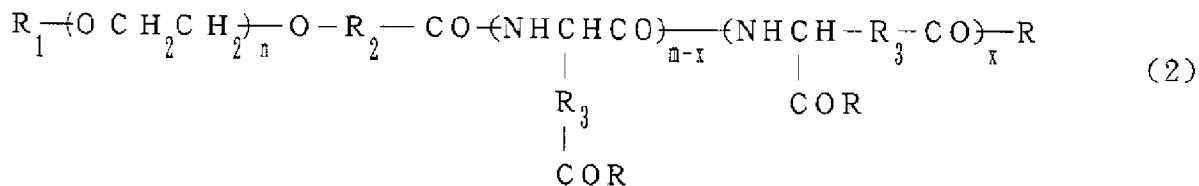
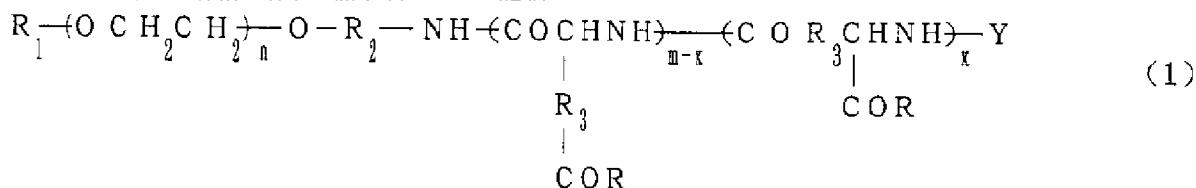
【構成】 親水性高分子構造部分と薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び/又はアントラキノン骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体が親水性高分子構造部分を外核としたミセルを形成し、疎水性の内核に水に難溶性の薬剤を含有することを特徴とするブロック共重合体-薬剤複合体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性高分子構造部分と薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び／又はアントラキノン骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体が親水性高分子構造部分を外核としたミセルを形成し、疎水性の内核に水に難溶性の薬剤を含有することを特徴とするブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項2】 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、請求項1記載のブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項3】 疎水性高分子構造部分がポリアミノ酸又はその塩構造でその側鎖部分にアントラセン骨格及び／又はアントラキノン骨格を有する請求項1又は2記載の



(式中、R₁ は低級アルキル基又は水素を表し、R₂ は結合基を表し、R₃ はメチレン基又はエチレン基を表し、Y は水素又は保護基を表し、R はそれぞれ独立して水酸基あるいはアントラセン骨格又はアントラキノン骨格を有する置換基を表すが、R の少なくとも 1 つは該置換基を表し、n は 5～1,000、m は 2～300、x は 0～300 の整数を示すが、x は m より大きくなるものとする。)

【請求項8】 Y が -COR₄ (R₄ は低級アルキル基あるいは芳香族炭化水素基を表す) である請求項7記載のブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項9】 親水性高分子構造部分と、薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び／又はアントラキノン骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体。

【請求項10】 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、請求項9記載の高分子ブロック共重合体。

【請求項11】 請求項7の式(1)又は(2)で表される高分子ブロック共重合体又はこれらの塩。

【請求項12】 請求項7の式(1)で表され、Y が -COR₄ (R₄ は低級アルキル基あるいは芳香族炭化水素基を表す) である高分子ブロック共重合体又はその塩。

ブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項4】 薬剤が抗癌剤である請求項1、2又は3記載のブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項5】 薬剤がアンスラサイクリン系抗癌剤である請求項1、2又は3記載のブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項6】 薬剤がアドリアマイシンである請求項1、2又は3記載のブロック共重合体—薬剤複合体。

【請求項7】 ミセル形成性高分子ブロック共重合体が下記式(1)、(2)又はこれらの塩の構造を有する請求項1、4、5又は6記載のブロック共重合体—薬剤複合体。

【化1】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、親水性高分子構造部分と疎水性高分子構造部分とを有するミセル形成性高分子ブロック共重合体及びその疎水性の内核に、水に難溶性の薬剤を含有したブロック共重合体—薬剤複合体に関する。

【0002】

【従来の技術】 水に難溶性の薬剤を界面活性剤様物質などで溶解性を高める技術は公知である。又水に難溶性の薬剤をミセルやエマルジョンに包括し溶解性を高めようとする試みもなされている。しかしそれらの方法では生体中の安定性が悪く、本来の薬剤の薬理効果以上の結果は期待できなかった。また安定性を向上させるために薬剤を共有結合させた場合では、薬剤の使用量が大幅に増大するなど実用化技術としては不十分であった。

【0003】

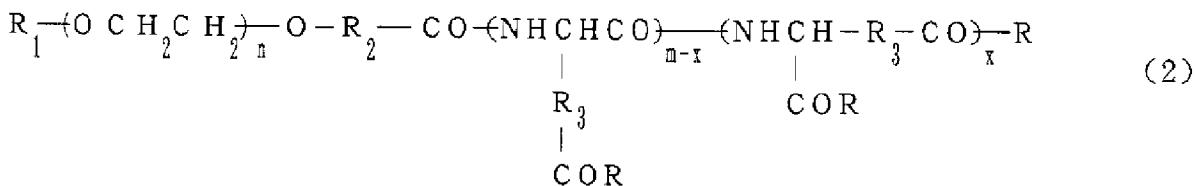
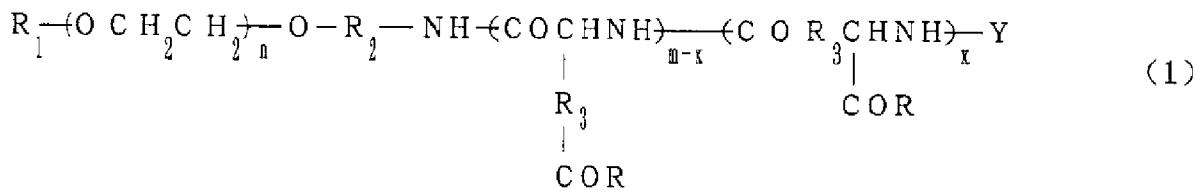
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、水に難溶性の薬剤の溶解性を高め、かつその薬剤にはない高い薬理効果を有するブロック共重合体—薬剤複合体及びそれに用いる高分子ブロック共重合体を得ることである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、従来の疎

水性薬剤の持つ欠点を解決するために鋭意検討した。その結果、親水性高分子構造部分とある種の疎水性高分子構造部分とを有するミセル形成性高分子ブロック共重合体の内核に疎水性のアントラサイクリン系の抗癌剤等を含有させたブロック共重合体-薬剤複合体が、薬剤を水溶性にするのみならず、その薬理効果を飛躍的に向上させることを見いだし本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明は、(1) 親水性高分子構造部分と、薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び/又はアントラキノン骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体が親水性高分子構造部分を外核としたミセルを形成し、疎水性の内核に水に難溶性の薬剤を含有することを特徴とするブロック共重合体-薬剤複合体、(2) 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、上記(1)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、



【0007】(式中、R₁は低級アルキル基又は水素を表し、R₂は結合基を表し、R₃はメチレン基又はエチレン基を表し、Yは水素又は保護基を表し、Rはそれぞれ独立して水酸基あるいはアントラセン骨格又はアントラキノン骨格を有する置換基を表すが、Rの少なくとも1つは該置換基を表し、nは5~1,000、mは2~300、xは0~300の整数を示すが、xはmより大きくなるものとする。) (8) Yが-COR₄ (R₄はメチル基、エチル基等の低級アルキル基あるいはフェニル基等の芳香族炭化水素基を表わす) である上記(7)のブロック共重合体-薬剤複合体、(9) 親水性高分子構造部分と、薬剤が結合しておらず、かつ、側鎖にアントラセン骨格及び/又はアントラキノン骨格を有する疎水性高分子構造部分とを有する高分子ブロック共重合体、(10) 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、上記(9)記載の高分子ブロック共重合体、(11) 上記(7)の式(1)又は(2)で表される高分子ブロック共重合体又はこれらの塩、(12) 上記(7)の式(1)で表され、Yが-COR₄ (R₄は低級アルキル基あるいは芳香族炭化水素基を表す) である高分子ブロック共重合体又はその塩、に関する。

(3) 疎水性高分子構造部分がポリアミノ酸又はその塩構造でその側鎖部分にアントラセン骨格及び/又はアントラキノン骨格を有する、上記(1)又は(2)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(4) 薬剤が抗癌剤である上記(1)、(2)又は(3)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(5) 薬剤がアンスラサイクリン系抗癌剤である上記(1)、(2)又は(3)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(6) 薬剤がアドリアマイシンである上記(1)、(2)又は(3)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、(7) ミセル形成性高分子ブロック共重合体が下記式(1)、(2)又はこれらの塩の構造を有する上記(1)、(4)、(5)又は(6)記載のブロック共重合体-薬剤複合体、

【0006】

【化2】

【0008】本発明の複合体は、高い薬理効果を持ち水溶性である。

【0009】以下、本発明について詳細に説明する。

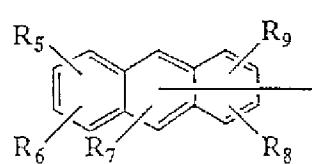
【0010】本発明における親水性高分子構造部分の構造としては、例えばポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサン等の構造があげられるが、親水性高分子構造であれば特に限定されない。特に好ましい構造は、ポリエチレングリコール構造である。

【0011】疎水性高分子構造部分としは、例えばポリアミノ酸(ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸等)、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリマレイン酸等の高分子カルボン酸の側鎖にアントラセン骨格及び/又はアントラキノン骨格を有する構造又はその塩(ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩等)構造が挙げられる。

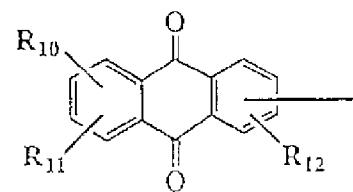
【0012】例えば、式(1)を例にとって説明すると、アントラセン骨格又はアントラキノン骨格を有する置換基Rとしては、

【0013】

【化3】



2,4,6



12

3

2

1

4

5

6

7

8

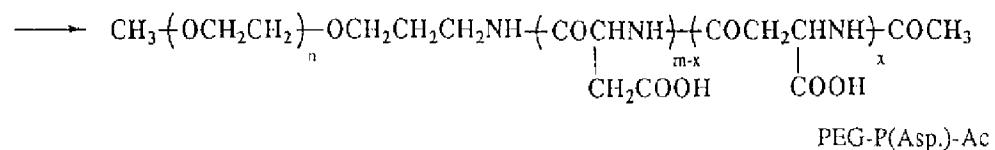
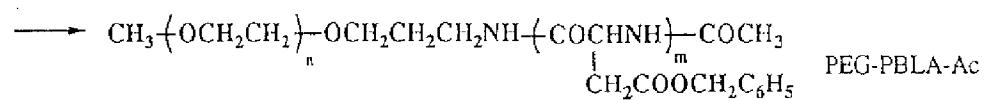
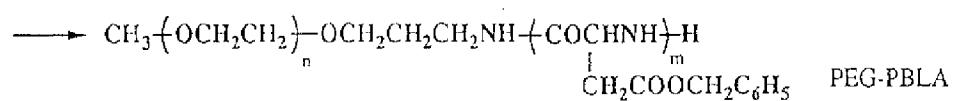
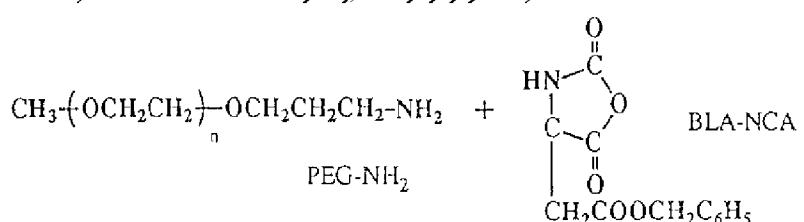
9

10

11

12





on 26 に対する抗癌活性
腫瘍消失マウス

10 1/3

0/3

0/3

10 1/3

0/3

0/3

10 1/3

0/3

0/3

10 1/3

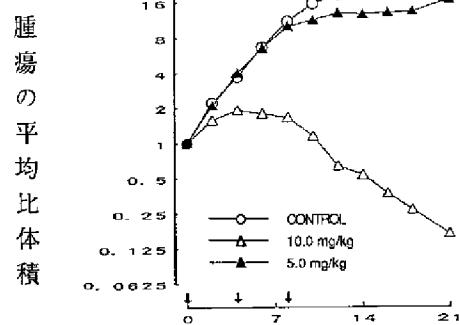
0/3

0/3

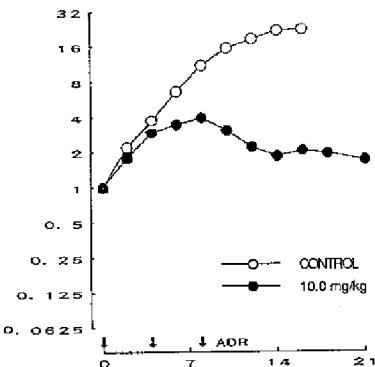
10 1/3

0/3

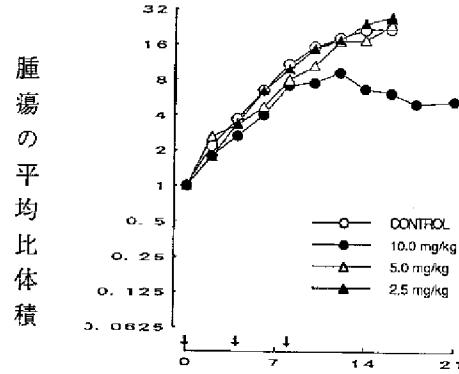
0/3



複合体投与開始後の日数（日）



薬剤投与開始後の日数（日）



薬剤投与開始後の日数（日）

